

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL)

Die Histogenese der Nierentuberkulose bei Ratten*

Von
H. LÜCHTRATH

Mit 8 Textabbildungen in 15 Einzeldarstellungen
(*Ein eingangen am 7. Februar 1958*)

Durch die Tierexperimente von v. BAUMGARTEN und PELS-LEUSDEN ist seit langem gesichert, daß die tuberkulöse Infektion der Niere auf dem Blutwege stattfindet. Ungeklärt ist aber die Histogenese der so entstandenen Tuberkele. Das Schrifttum hierüber ist voller Widersprüche.

Moderne Lehrbücher der Nierenkrankheiten, wie z.B. das von ALLEN, gehen kaum auf diese Frage ein. WILDBOLZ erwähnt nur kurz, daß die Tuberkele nicht selten um bacillenhaltige Glomeruli oder Blutgefäß liegen. KRAEMER fand die Erstläsion in seinen ausführlichen tierexperimentellen Untersuchungen an Meerschweinchen in der Rinde und verlegte sie in die Vasa efferentia der Nierenkörperchen. Hier schien ihm die Möglichkeit einer tuberkulösen Infektion am ehesten gegeben, da eine Anreicherung der Keime durch die Eindickung des Blutes sowie eine verlangsame Strömung nach der Glomeruluspassage vorliege. Die Malpighischen Körperchen würden nach KRAEMER erst sekundär ergriffen.

Eine Untersuchung dieser Frage ist nur am künstlich infizierten Tier möglich. Als Versuchstier schien uns eine Spezies wünschenswert, bei welcher die Tuberkulose nur ganz langsam und möglichst ohne ausgedehnte Verkäsuren verläuft, so daß man die Entwicklung der Nierenveränderungen gewissermaßen im Zeitlupentempo studieren kann. Unter diesen Voraussetzungen ist die weiße Ratte ein recht geeignetes Objekt. Sie ist gegenüber der experimentellen Tuberkulose zwar sehr widerstandsfähig. Mit Hilfe eines Kunstgriffes ist aber ein Angehen der Infektion zu erreichen. Bei der kurzfristigen Anwendung von Cortison zum Zeitpunkt der intraperitonealen Injektion von Tuberkeletbakterien läßt sich die Resistenz dieser Tiere vorübergehend so weit herabsetzen, daß Metastasen in allen Organen auftreten (DIEMEL). Die Nieren jedoch werden selbst dann nur in einem sehr geringen Prozentsatz befallen (WESSELS). Es gelingt aber, durch eine gleichzeitig mit der Infektion vorgenommene Applikation von Nieren-Antiserum eine starke Häufung der Nierentuberkulose zu erreichen (VORLAENDER und LÜCHTRATH). Unsere Beobachtungen wurden an 44 derart vorbehandelten Tieren gemacht.

Die Organ-Antiseren wurden dadurch gewonnen (VORLAENDER), daß Ratten oder Kaninchen gegen homogenisierte Rattennieren in Verbindung mit abge-

* Herrn Professor Dr. W. CEELEN zum 75. Geburtstag gewidmet.

töteten Streptokokken immunisiert wurden. Die Tiere erhielten im Laufe von 4½ Wochen 7 intramuskuläre Injektionen. In jeder einzelnen betrug die Dosis $1/2 \text{ cm}^3$ Nierensuspension und $1/2 \text{ cm}^3$ Abschwemmung abgetöteter Streptokokken von einem Blutagarschrägröhrchen.

1 cm^3 des Serums dieser immunisierten Tiere wurde gesunden Ratten intravenös gegeben, denen gleichzeitig eine Tuberkelbakteriensuspension von 1 cm^3 (etwa 15 mg H 37 Rv) intraperitoneal injiziert wurde. Die Tötung erfolgte in Intervallen vom 3. Tag an bis zu 5 Monaten nach der Injektion. Einzelne Tiere überlebten bis zu 8 Monate.

Mit dieser Methode wird ein Depot von Tuberkelbakterien in der Bauchhöhle angelegt und eine Peritonealtuberkulose erzeugt. Es ist damit zu rechnen, daß von hier wiederholte Schübe von Keimen ausgehen.

Befunde

Makroskopisch waren die Nieren nur wenig verändert; es bedurfte oft intensiven Suchens, um in den in millimeterdünne Scheiben aufgeschnittenen Nieren die winzigen, grauen, meist glasigen Knötchen zu finden. Viele wurden erst histologisch in den Schnittserien entdeckt. Die Mehrzahl war in der Rinde lokalisiert (von 156 waren 136 Rindenherde). Nur in wenigen Fällen traten auch größere Herde in Form von streifenartigen oder keilförmigen Bezirken auf. Die

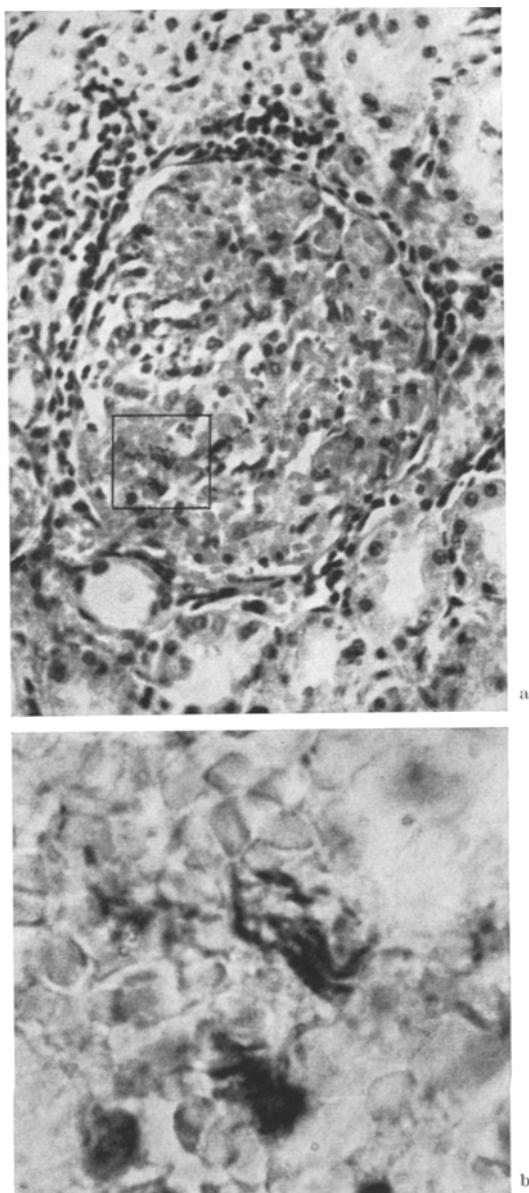


Abb. 1. a Tuberkelbakterien in einem Glomerulus ohne wesentliche entzündliche Reaktion. Carbol-Fuchsin-Häm.-Färbung. Abb.-Maßstab 900:1. b Ausschnittvergrößerung von Abb. 1a. Abb.-Maßstab 3000:1

Tuberkulose ist dann bereits fortgeschritten. Dies ist aber bei der Ratte nur selten der Fall.

Vor der Beschreibung der histologischen Befunde muß kurz auf die Bedeutung der verwendeten Bezeichnungen hingewiesen werden. Die Nierentuberkulose der Ratte führt in ihrer Entwicklung u.a. zu einem Zellknötchen, das gewisse kennzeichnende Züge trägt. Dennoch haben wir Bezeichnungen wie „Tuberkel“ oder „spezifische Veränderungen“ vermieden, da sie von der Tuberkulose des Menschen her allzusehr mit gewissen Gewebsbildern verbunden sind, die wir bei

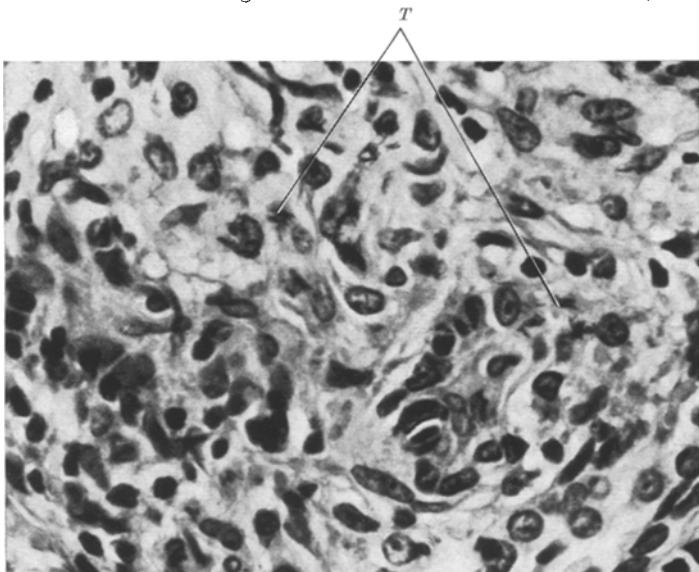


Abb. 2. Zellvermehrung im Glomerulus mit phagocytierten, zahlreichen Tuberkelbakterien (T). Carbol-Fuchsin-Häm.-Färbung. Abb.-Maßstab 1875:1

den Ratten nicht antreffen. Wir sprechen also im folgenden lieber von „tuberkulösen Zellknötchen“, „Infiltraten“ u. dgl.

Die *histologischen* Veränderungen sollen nun in der Reihenfolge beschrieben werden, wie sie sich uns aus der Übersicht über den ganzen Ablauf ergibt. Auf eine genaue Bestimmung der Zeitdauer der einzelnen Vorgänge mußten wir verzichten, weil in unseren Experimenten keine einmalige intravenöse Injektion erfolgte, vielmehr mit einer schubweisen Propagation der Tuberkulose zu rechnen war.

An drei Stellen finden sich in der Niere tuberkulöse Herdbildungen, nämlich im Bereich der Glomeruli, der Tubuli und der intertubulären Gefäße. (Eine ascendierende Tuberkulose der Nieren wurde in keinem Fall beobachtet. Da die ableitenden Harnwege nicht erkranken, fehlen die Voraussetzungen für einen solchen Infektionsweg.) Der Befall der Malpighischen Körperchen steht zahlenmäßig weit vor den anderen Lokalisationen. Von 156 ausgezählten tuberkulösen Veränderungen

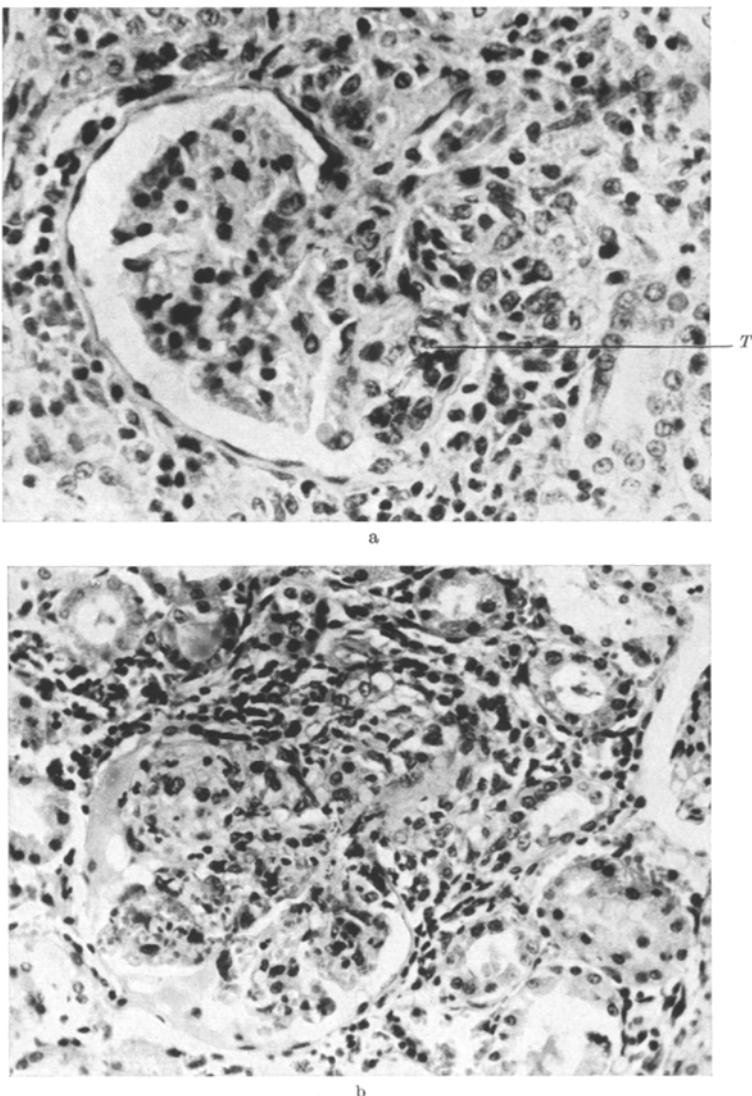


Abb. 3a u. b. Verschiedene Bilder eines aus dem Glomerulus entlang der Gefäße austretenden tuberkulösen Herdes; bei a mit größeren kolonieartigen Bakterieneinlagerungen (T) in einem Segment des Nierenkörperchens, bei b mit einem haubenförmigen Infiltrat am Gefäßpol. Carbol-Fuchsin-Häm.-Färbung. Abb.-Maßstab a) 1200:1, b) 750:1

standen 77 in unmittelbarem Zusammenhang mit den Glomeruli. Bei 50 waren die Tubuli in Rinde und Mark, in 29 Fällen die interstitiellen Blutgefäße der Ausgangspunkt der Herdbildungen.

Im ersten Stadium finden sich Tuberkelbakterien in sonst völlig intakten Glomeruli (Abb. 1). Meist handelt es sich um Nieren mit nur wenigen tuber-

kulösen Prozessen. Allerdings können manchmal auch bei fortgeschrittener Krankheit in anderen Teilen des Organes Keime in gesunden Glomeruli beobachtet werden. Während anfangs die Erreger nur in einzelnen Exemplaren vorliegen, treten sie bald in Massen auf. Sie sind fast stets phagocytiert, vorwiegend in den Gefäßendothelien, weniger auch in den Deckzellen. Ihre Zahl kann so groß sein, daß die Lichtung von den stark angeschwollenen Gefäßwandzellen völlig verlegt wird. Nicht selten ist sogar die charakteristische, zopfartige Lagerung der Bakterien zu erkennen. Dabei fehlen u. U. jegliche entzündliche Begleiterscheinungen oder sind nur beginnende derartige Reaktionen vorhanden. Ein anderes Bild,

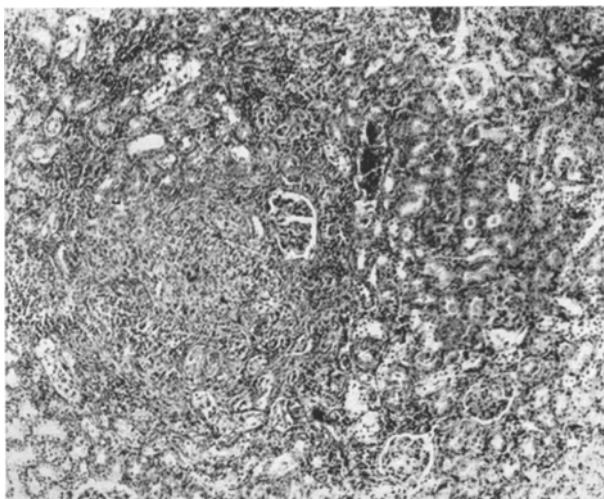


Abb. 4. Rindenknötchen mit mehreren eingeschlossenen Glomeruli. Häm.-Eosin-Färbung.
Abb.-Maßstab 180:1

welches sich an das eben mitgeteilte offensichtlich anschließt, ist durch eine Zellvermehrung in den Glomeruli gekennzeichnet (Abb. 2) mit Wucherung von histiocytären und adventitiellen Elementen sowie von Endothelzellen. Sie alle enthalten phagocytierte säurefeste Stäbchen. Zunächst sind diese Zellen klein und besitzen einen chromatinreichen, rundlichen bis ovalen Kern. Wenig später aber treten schon größere Zelltypen auf, welche den Epitheloidzellen der menschlichen Tuberkulose mehr und mehr gleichen. Nicht selten sind neutrophile Leukozyten, die aber offenbar nur kurzfristig an den entzündlichen Vorgängen teilnehmen. Die Zellinfiltration betrifft zuerst nur die Schlingenbezirke, in welchen Tuberkelbakterien eingelagert sind, u. U. also nur einen kleinen Sektor des Nierenkörperchens. Besonders bevorzugt sind die Anteile nahe dem Gefäßpol.

Während dieser ersten reaktiven Erscheinungen kommt es zu einer Verklebung der Kapillarschlingen untereinander, manchmal auch mit der Kapsel. Unterbleibt die letztere, so findet sich nicht selten eine eiweißreiche Flüssigkeit im Kapselraum. Die Gefäßwände erfahren oft frühzeitig eine Verquellung und Hyalinisierung. Außerdem können Wucherungen des Kapselflithels oder eine geringe Bindegewebsvermehrung im Bereich der Bowmanschen Kapsel (Halbmondbildung) vorhanden sein. Immer findet sich auch eine Neubildung von argyrophilen Fasern als lockeres Maschenwerk zwischen epitheloiden Zellen. So wandelt sich das Entzündungsfeld mehr und mehr zu einem knötchenartigen

tuberkulösen Infiltrat um. Dieses bleibt nicht auf den Glomerulus beschränkt, sondern dehnt sich über den Gefäßpol auch auf dessen Nachbarschaft aus (Abb. 3). Sie kann recht frühzeitig vor sich gehen, bevor noch der ganze Glomerulus von Entzündungszellen durchsetzt ist. Anfangs ist es nur ein kleines Infiltrat, welches haubenförmig dem Nierenkörperchen an der Einmündungsstelle der Gefäße aufsitzt. Vergrößert sich das Zellknötchen weiter, so kann es schließlich einen größeren Bezirk unter Einschluß des Glomerulus einnehmen. Dieser liegt dann im Zentrum eines solchen Herdes. Seine Grenzen verwischen sich mehr und mehr, die Bowmansche Kapsel verschwindet unter dem Infiltrat, so daß sich das Malpighische Körperchen schließlich nicht mehr heraushebt. Nekrosen oder Verkäsungen treten

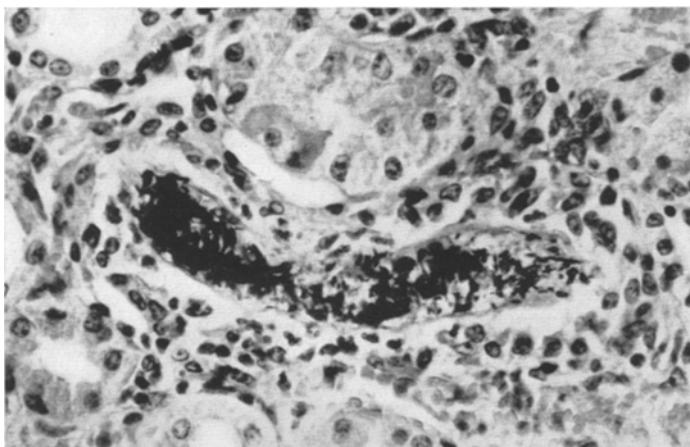


Abb. 5. Bakterienzyylinder (schwarze Massen) in einem Hauptstück mit beginnender Entzündung. Carbol-Fuchs-Häm.-Färbung. Abb.-Maßstab 1200:1

während dieses ganzen Ablaufs nicht auf. Ebenso fehlen Langhanssche Riesenzellen. Der Endzustand ist ein Zellknötchen der Rinde von wechselnder Größe, welches aber im Höchstfall nie mehr als drei bis vier Glomeruli enthält (Abb. 4).

Rindeninfiltrate können ferner ihren Ausgang von den *Kapillaren des Zwischen-gewebes* nehmen. Sie bilden meist kleinste, rundliche Knötchen, weniger häufig längliche Infiltrate zwischen den Tubuli. Gelegentlich liegen die Herde auch in der Nachbarschaft von Glomeruli und können bei weiterem Wachstum diese wenigstens z.T. umgeben. Die gewucherten Zellen entsprechen anfänglich kleinen, reticulären Elementen, so daß es schwerfällt, in den Knötchen tuberkulöse Veränderungen zu erkennen, besonders dann, wenn Tuberkelbakterien auch in Schnittserien in ihnen nicht nachzuweisen sind. Andere Infiltrate enthalten auch größere Zellen, welche sich mehr und mehr dem epithelioiden Typ annähern. Die Herde breiten sich im Zwischengewebe aus, komprimieren die Tubuli, brechen diese auf und zerstören sie. Durch weitere Vergrößerung entstehen auf diese Weise gleichfalls tuberkulöse Rindenknötchen mit eingeschlossenen Glomeruli. Ein Einwachsen dieser Herde von außen in die Malpighischen Körperchen läßt sich aber nicht mit Sicherheit feststellen.

Sowohl bei den glomerulären als auch den intertubulären Herden finden sich Ansätze zu einer Vernarbung, zur Faserbildung, gelegentlich auch zu einer gewissen Hyalinisierung, doch halten sich diese Vorgänge in Grenzen. Dies gilt allerdings nur für die Dauer unserer Versuche. Es muß offen bleiben, ob nicht nach längerer Zeit doch noch eine narbige Umwandlung der Herde eintritt.

Der dritte Ausgangspunkt für tuberkulöse Nierenherde sind die *Harnkanälchen*. Bevorzugt sind die Hauptstücke (Tubuli contorti I) und die Sammelröhren in ihrem untersten papillennahen Anteil. Schon makroskopisch können solche Herde als weißliche Streifen auftreten. Histologisch läßt sich auch hier eine gewisse Entwicklung verfolgen. Ein nicht zu seltener Befund ist die Verstopfung eines Tubulus durch einen Bakterienzylinder (Abb. 5), ohne daß um das Kanälchen eine entzündliche Reaktion vorhanden wäre.

Häufiger finden sich mehr oder weniger zahlreiche Bakterien in den Tubulusepithelien phagocytiert (Abb. 6). Die letzteren lösen sich frühzeitig aus dem Verband und schilfeln ins Lumen ab. Im Kanälchen sammeln sich Zellen und Detritus, und

Abb. 6. Phagocytose von Tuberkelbakterien (schwarze Massen) im Tubulusepithel eines Sammelröhrehens, noch ohne entzündliche Reaktion. Carbol-Fuchsin-Häm.-Färbung. Abb.-Maßstab 1780:1

gleichzeitig tritt eine entzündliche Infiltration in der Umgebung der erkrankten Stelle auf (Abb. 7). Lange Abschnitte der Sammelröhren können beteiligt sein

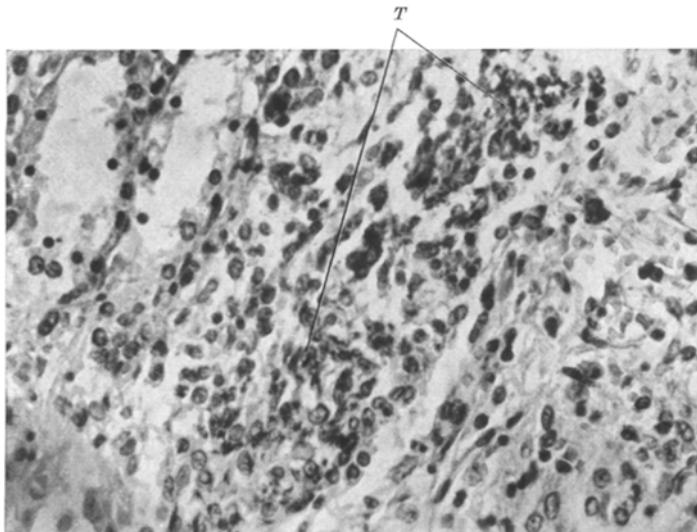


Abb. 7. Intratubulär phagocytierte Bakterienmassen (T) mit entzündlicher Reaktion und beginnendem Zerfall des Sammelröhrehens. Carbol-Fuchsin-Häm.-Färbung. Abb.-Maßstab 1200:1

und fallen bei der Carbol-Fuchsin-Färbung wegen ihres großen Bakteriengehaltes durch ihre starke Rotfärbung auf. Das entzündliche Zellmaterial enthält auch hier zeitweise neutrophile Leukocyten.

Nach einiger Zeit zerfällt das Kanälchen. Nur die Gitterfasern bleiben übrig und zeigen den früheren Verlauf der Wand an. Die Entzündung greift dann auf die Nachbarschaft über und befällt auch die angrenzenden Tubuli. Dort spielt sich der gleiche Vorgang ab. Während zunächst der Prozeß in einer mikroskopischen Größenordnung vor sich geht, wird der Herd bei weiterer Ausdehnung auch mit freiem Auge in der typischen Streifenform sichtbar.

Verkäusungen oder größere Nekrosen fehlen auch in diesem Gebiet. Für die Dauer unserer Versuche ist ein weiteres Fortschreiten der Herde über das beschriebene Maß nicht festzustellen. Allerdings treten auch wesentliche reparative Erscheinungen — etwa eine Abgrenzung oder Einkapselung der tuberkulösen Zerstörungen — nicht auf.

Besprechung

Zunächst ist festzustellen, daß die Ratten unter den Versuchsbedingungen tatsächlich in einer ziemlich hohen Rate an einer Nierentuberkulose erkranken, die weit über jener der nicht mit Organ-Antiserum vorbehandelten Tiere liegt (VORLAENDER und LÜCHTRATH). Die tuberkulösen Veränderungen treten in den Nieren als zellige Infiltrate und Knötchen auf, welche sich aus histiocytären und den Epitheloidzellen sehr ähnlichen Elementen zusammensetzen. Riesenzellen werden so gut wie immer vermißt. Die Natur solcher Herde ist wegen ihres oft sehr großen Reichtums an Tuberkelbakterien leicht zu klären. Das Fehlen jeglicher Nekrosen ist eine typische Eigenschaft der tuberkulösen Gewebsprodukte der Ratte. Auch in den Herden der anderen Organe wird eine Verkäsung stets vermißt (KIEF). Diese Erscheinung ist auf die hohe natürliche Resistenz der Tiere gegenüber der Tuberkuloseinfektion zurückzuführen. Unsere Versuche bieten dagegen also zwei Besonderheiten: Einmal die große Zahl von tuberkulösen Herden in der Niere als ein Zeichen für die besondere Organdisposition nach Vorbehandlung mit Organ-Antiserum (VORLAENDER und LÜCHTRATH); zum anderen die Entwicklung von entzündlichen Gewebsprodukten nach Angehen der Infektion. Dieser Vorgang ist sowohl mit der Wirkung des Nephrotoxins als auch möglicherweise mit der des Cortisons zu erklären, welche beide zu einer Verminderung der (lokalen) Resistenz führen. Unter diesen Umständen kommt offensichtlich ein gewisser Abbau von Tuberkelbakterien zustande, welcher durch die freiwerdenden, giftigen Leibessubstanzen die entzündlichen Reaktionen erst in Gang bringt. Die Feststellung von WESSELS, daß die Ratte Tuberkelbakterien nicht aufzulösen vermöge und daher bei diesem Tier eine tuberkulöse Erkrankung nicht entstehen könne, gilt also für unseren Fall nicht, bzw. nicht mit dieser Ausschließlichkeit. Durch die toxischen Substanzen der Keime ist auch das Auftreten von neutrophilen Leukocyten zu erklären. Sie sind nach HUEBSCHMANN charakteristisch für die exsudative Initialphase des Tuberkels, werden aber sonst bei der Rattentuberkulose nur ganz zu Beginn und nur vereinzelt beobachtet. In unserer Versuchsanordnung bilden sie gewissermaßen einen

Gradmesser für die „Sensibilisierung“ des Organismus, dessen Reaktionsweise durch die Vorbehandlung abgeändert wird. Statt der sonst ausschließlichen Phagocytose treten in die Abwehr der Infektion nunmehr auch (geringe) exsudative Vorgänge ein. Dennoch erreicht die Gewebsantwort nicht die beim Menschen üblichen Ausmaße, da eine Verkäsung nicht eintritt. Eben dieses Verhalten, nämlich eine sehr langsam fortschreitende, nur gering destruierende Tuberkulose, war als Versuchsgrundlage ja erwünscht und Bedingung.

Der stärkere tuberkulöse Befall der Nieren ist auf ein vermehrtes Haftenbleiben der Erreger zurückzuführen. Wieso es hierzu kommt, ist noch ganz ungeklärt. Die mit dem Blutstrom angeschwemmten Tuberkelbakterien werden von den Capillarendothelien phagocytiert. In diesen können sie sich offenbar ungehemmt vermehren, wie die Beobachtung von großen Bakterienmassen in den Schlingen der Malpighischen Körperchen lehrt. Ihr Auftreten — oft in fast kolonieartiger Lagerung und Anhäufung — muß das Ergebnis eines Wachstums der säurefesten Stäbchen an Ort und Stelle sein. Die andere Möglichkeit, daß diese Erregermengen als Bakterienembolie in die Niere verschleppt werden, wie BENDA annimmt, scheidet bei der Ratte aus. Bei diesem Tier fehlen dafür die Voraussetzungen in Form größerer Verkäsungen, so daß ein entsprechender massiver Einbruch von Keimen in die Blutbahn gar nicht stattfinden kann. Die Erkrankung der Glomeruli ist also unschwer auf eine Infektion mit einem oder höchstens einzelnen Keimen zurückzuführen. Die starke Vermehrung der Tuberkelbakterien ist sicher durch die relative Unempfindlichkeit des Ratten gewebes ihnen gegenüber bedingt. Diese erlaubt größere Ansammlungen von säurefesten Stäbchen, ohne daß es gleich — wie bei empfindlichen Tieren oder beim Menschen — durch Zerstörung der Zellen zu entzündlichen Reaktionen kommt. Der gleiche Vorgang spielt sich in den Harnkanälchen ab. Es ist unmöglich, daß solche Mengen von Erregern, wie wir sie in den Kanälchen gefunden haben, durch die Glomeruli ausgeschieden werden. Die Bakterienrasen können nur dadurch zustande kommen, daß sich die Keime in den Tubuli selbst vermehrt haben.

Die tuberkulösen Nierenherde der Ratte haben drei verschiedene Entstehungsorte: Die Malpighischen Körperchen, das Zwischengewebe und die Harnkanälchen. Die letzteren müssen wohl als sekundäre Lokalisation angesehen werden, da deren Infektion ohne Passage der Keime durch die Capillaren entweder der Glomerulusschlingen oder der intertubulären Gefäße nicht möglich ist. Ob eine solche Infektion im Sinne HUEBSCHMANNS ohne spezifische Veränderungen der Nierenkörperchen zustande kommen kann, oder ob — mit GÜTGEMANN, KRAMER, ALKEN u.a. zu sprechen — bei intakten Glomeruli eine Aus-

scheidung von Tuberkelbakterien und damit eine Erkrankung der Harnkanälchen nicht stattfindet, läßt sich an Hand unserer Versuche nicht mit Sicherheit entscheiden. Allerdings fanden sich tuberkulöse Prozesse an den Tubuli nie ohne Beteiligung der Rinde bzw. der Glomeruli. Das deutet wohl darauf hin, daß die Tuberkulose der letzteren der Erkrankung der Kanälchen vorausgeht.

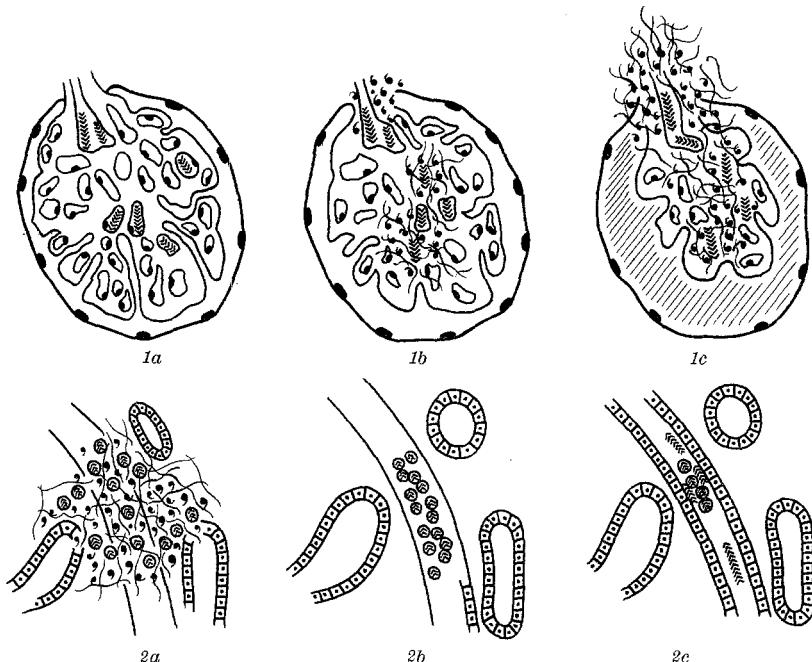


Abb. 8. Schema der Tuberkelentwicklung. 1a—c im Glomerulus; 2a—c im Tubulus

Unsere Beobachtungen haben auch gezeigt, daß die tuberkulösen Herde in einer großen Zahl von Fällen in den *Glomeruli* selbst entstehen können (Abb. 8). Wiederholt fanden sich früheste Stadien, in denen Bakterien in den Endothelien der Glomerulusschlingen phagozytiert waren und sonst noch keine andere Reaktion verursacht hatten. Oder es bestand eine geringe Zellvermehrung in einem Segment bei sonst völlig intakten Malpighischen Körperchen und entzündungsfreier Umgebung — alles Zeichen für den intraglomerulären Beginn der tuberkulösen Veränderungen. Die Entzündung greift jedoch bald über die Malpighischen Körperchen hinaus. Ohne Zerstörung der Bowmanschen Kapsel, die offenbar größeren Widerstand leistet, ist dies nur an einer Stelle möglich, nämlich im Zellgewebe um die ein- bzw. austretenden Arteriolen am Gefäßpol. Veränderungen dieser Art waren oft festzustellen, und zwar in verschiedenen Schweregraden, von

kleinsten polständigen Infiltraten bis zu größeren Herden, die kappenartig dem Glomerulus aufsitzen. Von hier breitet sich die Infiltration im Zwischengewebe weiter aus. Es entstehen größere Herde, welche die Nierenkörperchen — auch intakte — einschließen.

Tuberkulöse Gewebsveränderungen entstehen bei der Ratte aber auch im Zusammenhang mit den *Kapillaren des Zwischengewebes*. Diese Möglichkeit scheint nach unseren Beobachtungen allerdings weit weniger oft gegeben. Doch findet man gelegentlich Herde, die eine andere Deutung nicht zulassen, da in ihrer Nachbarschaft — auch in Schnittserien — keine erkrankten Nierenkörperchen anzutreffen sind. In solchen Fällen muß das tuberkulöse Infiltrat also von den intertubulären Gefäßen ausgegangen sein, wobei eine primäre Phagocytose der Erreger durch die Gefäßendothelien wahrscheinlich ist. Ein Nachweis derartiger Vorgänge ist dadurch erschwert, daß man die ersten Anfänge solcher Herde nicht zu Gesicht bekommt. Sie sind erst zu erkennen, wenn bereits ein größeres, zelliges Infiltrat besteht.

In den *Tubuli* dagegen lassen sich bereits die frühesten Stadien mit einer Phagocytose der Keime in den Epithelien beobachten. Die Bakterien finden sich mit Ausnahme der zopfartigen Kolonien immer intracellulär. Ganze Kanälchenabschnitte können durch phagocytierte säurefeste Stäbchen geradezu „markiert“ sein. Die bakterienhaltigen Epithelien werden in die Lichtung abgestoßen, in der Wand treten Entzündungen auf. So entsteht ein tuberkulöser Herd — sei es im Mark oder in der Rinde. Es ist schwer zu erklären, warum vorwiegend die Hauptstücke und die Sammelröhren erkranken. Möglicherweise spielt die Eindickung des Harns durch Rückresorption in den ersten Tubulusstrecken eine Rolle. Bei der Herdbildung in den Sammelröhren dürfte ein ähnlicher Prozeß vorliegen wie bei der metastatischen, eitrigen Nephritis im Verlauf einer Pyämie. ORTH hat darum diese Marktuberkel in Analogie dazu als Ausscheidungstuberkel bezeichnet (s. auch HUEBSCHMANN).

Haben die Herde eine größere Ausdehnung erreicht, so ist es oft nicht mehr möglich, rückblickend ihre Histogenese festzustellen. Es läßt sich dann nicht bestimmen, ob sie von den Tubuli oder den interstitiellen Kapillaren ihren Ausgang genommen haben, zumal es auch sekundär zum Einbruch in die Harnkanälchen kommt und die mit Tuberkelbakterien und phagocytierenden Zellen vollgestopften Sammelröhren einen canaliculären Beginn vortäuschen können.

Beim Vergleich unserer bei der Ratte erhobenen Befunde mit der *Tuberkulose der Maus* möchten wir uns auf einzelne besonders hervortretende gemeinsame Züge beschränken. Eine ausführliche Gegenüberstellung der bei beiden Tierarten vorkommenden tuberkulösen Veränderungen überschreitet den Rahmen unseres Themas und erfordert eine gesonderte Bearbeitung. In beiden Species beobachtet man eine frühzeitige Phagocytose der Tuberkelbakterien in histiocytären Makro-

phagen, auf welche GRÜN und KLINNER bei der Maus besonders aufmerksam machen. Für den weiteren Ablauf der Veränderungen erscheint es bedeutungsvoll, daß die phagocytierten Keime in den Zellen nicht absterben, sondern sich vermehren und so zahlreich werden, daß die Phagocyten manchmal geradezu unförmig aufgetrieben erscheinen (GRÜN und KLINNER). Nach dem Untergang der letzteren werden die Erreger von neuen Histiocytten aufgenommen, die Tuberkulose breitet sich dabei aus und führt bei der Maus zum Tod des Versuchstieres. Die Ratte erweist sich dagegen sehr viel resisterter, vermutlich auf Grund besonderer Stoffwechseleigenschaften oder bakterienhemmender Fettsubstanzen (KIEF). Ein tödlicher Ausgang der Infektion wurde von uns nur ausnahmsweise beobachtet.

Bei der Tuberkulose der beiden Tierarten ist die entzündliche Komponente merkwürdig gering ausgeprägt. Ein vorübergehendes — praktisch bedeutungsloses — Auftreten von neutrophilen Leukocyten beschreiben allerdings die beiden genannten Autoren auch bei der Maus. Fibrinausschwitzungen und eine typische käsige Nekrose haben sie an ihren Tieren, wie wir bei der Ratte, ebenfalls vermißt. Gemeinsam ist beiden Tierspecies die Ausbildung von reticulo-histiocytären Zellknötchen, wenigstens in den großen Abdominalorganen, mit der Annäherung der gewucherten Zellen an den epitheloiden Typ. Analoge Versuche, wie wir sie mit der Nierentuberkulose der Ratte durchführten, sind u.E. bei der Maus noch nicht unternommen worden. Es besteht in dieser Hinsicht also keine Vergleichsmöglichkeit.

Beim *Meerschweinchen* liegen dagegen großangelegte Experimente über die Nierentuberkulose von KRAEMER vor. Er beobachtete kleine, aus Reticulumzellen aufgebaute Zellknötchen, welche um die Vasa efferentia lokalisiert waren. Seiner Ansicht nach sind sie die ersten tuberkulösen Gewebsprodukte in der Niere und der Ausgangspunkt aller weiteren tuberkulösen Nierenveränderungen. Von den Vasa efferentia ausgehend sollen sie in die Glomeruli von außen am Gefäßpol einbrechen. Die Nierenkörperchen sind also seiner Meinung nach immer erst sekundär beteiligt. Dieser Ablauf trifft jedenfalls für die Ratte unter unseren Versuchsbedingungen nicht zu. Allerdings sind perivasale Zellknötchen auch bei den Ratten nachzuweisen. Sie sind nicht einheitlicher Natur. Manche von ihnen sind von kleinen, lymphocytären Reticulumzellen gebildet, andere enthalten mehr epitheloide Zellen. Es ist nicht möglich, die ersteren ohne weiteres als Vorläufer der zweiten anzusehen, ja, es läßt sich nicht einmal beweisen, daß sie durch Tuberkelbakterien verursacht sind (Fehlen von Bakterien). VORLAENDER beobachtete solche periglomerulären und intertubulären Rundzellinfiltrate bei der Ratte auch als Folge einer Sensibilisierung mit Nephrotoxin und heterologen Zellen, demnach als Zeichen einer unspezifischen Gewebsantwort. Diese Reticulumzellknötchen könnten also weniger der Beginn einer tuberkulösen Gewebswucherung, sondern vielmehr der Ausdruck einer Sensibilisierung (Tuberkulinsierung) sein, etwa entsprechend den Retothelknötchen der menschlichen Leber, welche HAMPERL bei Tuberkulösen sah. Auch den von KRAEMER beschriebenen Einbruch solcher intertubulären Infiltrate in die Glomeruli der Ratte konnten wir nicht feststellen.

Sind die experimentell gewonnenen Befunde auf den *Menschen* zu übertragen? Man muß dabei berücksichtigen, daß die Tuberkulose der Nagetiere klinisch und histologisch ganz anders als die des

Menschen verläuft. Das von uns bei der Ratte erzeugte Krankheitsbild entspräche etwa einer hämatogenen tuberkulösen Aussaat mit einem Überwiegen der Rinde, wie es von MEDLAR auch an menschlichen Nieren hervorgehoben wurde. Interessanterweise war in unseren Tierversuchen — ähnlich wie beim Menschen — die Beteiligung des Marks sehr unterschiedlich: Oft war es frei von tuberkulösen Herden, gelegentlich fanden sich nur kleinste Infiltrate, manchmal aber trotz gleicher Versuchsdauer ausgeprägte Zerstörungen mit Untergang einer größeren Zahl von Sammelröhren. Dabei kann das Mark der anderen Niere völlig gesund sein. Die Markherde sind also keineswegs immer oder auch nur überwiegend doppelseitig. Eine Parallel zur menschlichen, chronischen Nierentuberkulose liegt damit auf der Hand. Die von uns beobachteten Markherde dürften den Anfang dieser Erkrankungsform darstellen (sog. Früh-Herde beim Menschen), nur daß sie bei den Ratten aus den oben vorgebrachten Gründen nicht bis zum Endstadium heranreifen. Auch ihre Lokalisation in der Papille stimmt mit der beim Menschen überein (PUTSCHAR, STOERCK, WILDBOLZ).

Zusammenfassung

Mit Cortison und Nierenantiserum vorbereitete Ratten wurden mittels intraperitonealer Injektion tuberkulös infiziert. Die Vorbehandlung erreicht ein Angehen der Infektion sowie eine hohe Rate an Nierentuberkulose bei diesen Tieren. Dennoch nimmt diese Krankheit nur einen langsamem Verlauf und verursacht keine größeren Verkäusungen.

Die Nierentuberkel entstehen an drei Stellen: In den Glomeruli, im Zwischengewebe und in den Tubuli. Die ersten beiden Lokalisationen gehen von den Gefäßschlingen der Nierenkörperchen bzw. den intertubulären Capillaren aus. Aus der Bakterieninvasion in den Glomeruli entwickeln sich Tuberkel, die bald am Gefäßpol über das Malpighische Körperchen hinauswachsen und sich in der Umgebung ausbreiten. Die tuberkulösen Herde in den Sammelröhren entstehen canaliculär oder durch Einbruch aus der Nachbarschaft.

Ausgehend von den Befunden der Tierversuche wird die Genese der chronischen Tuberkulose des Nierenmarks beim Menschen erörtert.

Literatur

- ALKEN, C. E.: Zit. nach KRAEMER. — ALLEN, A. C.: *The Kidney. Medical and surgical diseases*. New York 1951. — BAUMGARTEN, P. v.: Lehrbuch der patholog. Mykologie Bd. II, S. 534. Braunschweig 1890. — BENDA, C.: Zur Kenntnis der Histogenese des miliaren Tuberkels und der Wirkung des Tuberkelbazillus beim Menschen. Festschrift für J. ORTH, Berlin 1903, S. 520. — COULAUD, P.: Zit. nach KRAEMER. — DIEMEL, H.: Die Morphologie der experimentellen Tuberkulose von Meerschweinchen und Ratte. Inaug.-Diss. Bonn 1957. — GRÜN, H., u. W. KLINNER: Die experimentelle Tuberkulose der weißen Maus. Virchows

Arch. path. Anat. **322**, 311 (1952). — GÜTGEMANN, A.: Neue Grundlagen und Gesichtspunkte zur Pathogenese und Therapie der Urogenitaltuberkulose. Bruns' Beitr. klin. Chir. **182**, 83 (1951). — HAMPERL, H.: Über Retothellknötchen in Leberpunktaten von Tuberkulosekranken. Klin. Wschr. **1953**, 681. — HUEBSCHMANN, P.: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin: Springer 1928. — KIEF, H.: Über gewebliche Reaktionen der Rattenlunge bei experimenteller Tuberkulose. Zbl. allg. Path. path. Anat. **96**, 403 (1957). — KRAEMER, H. J.: Experimentelle und histopathologische Studie über die ersten Veränderungen der hämatogenen Nierentuberkulose. Urol. int. (Basel) **2**, 39 (1956) (dort weitere Literatur). — MEDLAR, E. M.: Amer. J. Path. **2**, 405 (1926). Zit. nach GÜTGEMANN. — ORTH, J.: Pathologisch-anatomische Diagnostik, 7. Aufl., S. 389. Berlin 1909. — Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 2, Abt. I, S. 98. Berlin 1893. — PELS-LEUSDEN, F.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der Nierentuberkulose. Trauma und Nierentuberkulose. Arch. klin. Chir. **95**, 245 (1911). — PUTSCHAR, G.: Die entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege und der Nierenhüllen einschließlich der Pyelonephritis und der Pyonephrose. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, Teil 2. Berlin 1934. — SCHLEUSSING, H.: Die Tuberkulose der Harnwege. Ergebn. ges. Tuberk.-Forsch. **9**, 251 (1939). — STOERCK, O.: Spezifische Infektionen. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VI, Teil I, S. 487. 1925. — VORLAENDER, K. O.: In P. MIESCHER u. K. O. VORLAENDER: Immunopathologie in Klinik und Forschung. Stuttgart 1957. — VORLAENDER, S. u. K. O., u. H. LÜCHTRATH: Versuche zur künstlichen Lokalisation eines tuberkulösen Infekts auf die Ratteniere. Klin. Wschr. **1956**, 1069. — WESSELS, Cl.: Tuberculosis in the rat. Amer. Rev. Tuber. **43**, 449 (1941). — WILDBOLZ, H.: Die pathologische Anatomie der Nierentuberkulose. In Handbuch der Urologie, Bd. IV, S. 2. 1927. — Lehrbuch der Urologie, 3. Aufl. Berlin 1952. — WILDBOLZ, H., u. B. WALTHARD: Die primäre, nicht verkäsende chronische Nierentuberkulose. Z. urol. Chir. **45** (Orig.), 1 (1940).

Privatdozent Dr. H. LÜCHTRATH,
Pathologisches Institut der Universität Bonn a. Rh.-Venusberg